Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf
und dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und
Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Autoradiographische Untersuchungen

zur

Proliferationsaktivität embryonaler Gewebsverbände

von

Wistar – Ratten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Christian Dreves und Christine Möllers

~~1982~~
1983

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf
und dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und
Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Autoradiographische Untersuchungen

zur

Proliferationsaktivität embryonaler Gewebsverbände

von

Wistar - Ratten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Christian Dreves und Christine Möllers

1981

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

Material und Methodik 7

Ergebnisse 9

Diskussion 12

Zusammenfassung 19

Literatur 21

Anhang 24
(Übersicht, Schemata, Tafel, Tabellen, Figuren, Abbildungen)

Einleitung

Autoradiographische Untersuchungen von Walber (1979) an cadmiumgeschädigten Rattenembryonen hatten ergeben, daß die Proliferationsrate embryonalen Gewebes bzw. embryonaler Gewebsverbände außerordentlich hoch ist. ^{3}H-Thymidin , das die Muttertiere am 10. Trächtigkeitstag verabfolgt bekamen, wurde in die meisten Keimlingszellen eingebaut. So fanden sich im intraembryonalen Mesenchym und in der Wand des Neuralohres über 75% markierte Zellen. Das bedeutet, daß zum Zeitpunkt der Injektion über 3/4 der Keimlingszellen DNA synthetisierten bzw. sich in der S-Phase befanden. In Einklang zu diesen Befunden stehen Angaben in der Literatur, (Snow), 1976, wonach Mäusekeimlinge nach der Implantation, vor allem aber zu Beginn und während der Gastrulation eine sehr starkte Proliferation zeigen (Schema 1). Wurden vor der Gastrulation an den Tagen 5,5 und 6,5 p.c. durchschnittlich 89 und 238 Entodermzellen sowie 105 und 552 Ektodermzellen gefunden, so lagen die Durchschnittswerte für die beiden Keimblätter und das Mesoderm während der Gastrulation am Tage 7,5 p.c. bei 770 (Entoderm), 6.600 (Mesoderm) und 8.740 (Ektoderm). Das bedeutet, daß vor allem die Ektoderm- und die Mesodermzellen bzw. deren Vorläufer, die zunächst im Verband des "primären Ektoderms" gelegenen "präsumptiven Mesodermzellen", besonders stark proliferieren. Die errechneten Generationszeiten betrugen weniger als 5 Stunden für das Mesoderm. Die gegenüber dem Entoderm wesentlich stärkere Proliferation kam auch im höheren Mitoseindex des Ektoderms zum Ausdruck.
Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, zu überprüfen, ob das embryonale Gewebe generell eine so starke Proli-

ferationsaktivität besitzt, wie es die Untersuchungen von Walber (1979) und die Angaben aus der Literatur (Snow, 1976) vermuten ließen. Daher wurden autoradiographische Untersuchungen an den Zellen von Gewebsverbänden von Rattenembryonen durchgeführt, deren Muttertiere an den Tagen 7, 8, 9, 1o, 11, 12, 13 und 14 post conceptionem (p.c.) ^{3}H-Thymidin erhalten hatten. Darüber hinaus sollten die gefundenen Daten als Basiswerte für entsprechende Daten cadmiumgeschädigter Rattenembryonen dienen.
Zur besseren Orientierung folgt eine Aufzählung der jeweiligen Entwicklungsphasen und der morphologischen Einzelheiten, die an den genannten Tagen zu erkennen sind.
Zusätzlich ist eine graphische Darstellung (Übersicht) mit den verschiedenen Entwicklungsabschnitten des Rattenkeimlings zwischen den Tagen 6 und 11 post conceptionem (p.c.) auf Seite 24 beigefügt.

Am Tage 7 p.c. ist die Nidation abgeschlossen.
Schnitte durch den Keimling (Abb. 1 und 2) zeigen:
(a) die Dottersackhöhle
(b) ein je nach Schnittführung kugeliges bis zapfenförmiges, aus Ectoplacentarconus und eigentlichem Keimlingsbereich bestehendes Gebilde mit unscharf gegeneinander abgesetztem Entoderm und Ectoderm.

Am Tage 8 p.c. befindet sich der Keimling im Stadium der zweischichtigen Keimscheibe.
Schnitte durch den Keimling (Abb. 3 - 6) zeigen folgende Einzelheiten:
(a) die Schicht der großkernigen Trophoblastzellen,
(b) die aus dem parietalen Entoderm hervorgegangene Reichertsche Membran,
(c) die Dottersackhöhle,
(d) das viscerale Entoderm,
(e) das Ectoderm,
(f) den gemeinsamen Vorläufer der Ectoplacentarhöhle und Amnionhöhle.

Am Tage 9 p.c. erfolgt die Gastrulation.
Schnitte durch den Keimling (Abb. 7 und 8) zeigen folgende Einzelheiten:
(a) die Schicht der großkernigen Trophoblastzellen,
(b) die dünnwandige Reichertsche Membran
(c) die Dottersackhöhle
(d) das Entoderm

(e) das zwischen Entoderm und (Neuro)ektoderm entstehende Mesoderm,
(f) das (Neuro)ektoderm,
(g) die von der Innenseite des (Neuro)ektoderms begrenzte Markamnionhöhle, aus der die Amnionhöhle hervorgeht,
(h) den Placentarconus mit der
(i) Ectoplacentarhöhle.

Am Tage 10 p.c. ist die Gastrulation weitgehend abgeschlossen.
Schnitte durch den Keimling zeigen folgende Einzelheiten:
(a) die Schicht der großkernigen Trophoblastzellen,
(b) die dünnwandige Reichertsche Membran,
(c) die Dottersackhöhle,
(d) das Entoderm,
(e) die in das Darmdach einbezogene Chordaplatte,
(f) das Mesoderm,
(g) das (Neuro)ektoderm,
(h) die von der Innenseite des (Neuro)ektoderms begrenzte Amnionhöhle,
(i) das Amnion,
(j) das Exocoel,
(k) die entstehende Allantois,
(l) den Ectoplacentarconus mit der
(m) Ectoplacentarhöhle.

Am 11. Tage p.c. ist die Neurulation noch nicht abgeschlossen.
Schnitte durch den Keimling (Abb. 9) zeigen folgende Einzelheiten:
(a) die dünnwandige Reichertsche Membran mit den angelagerten Zellen des parietalen Entoderms,
(b) den Dottersack,
(c) den Keimling selbst mit
(d) der Hirnanlage,
(e) den Augenblasen,
(f) dem Herz,
(g) der Aorta,
(h) der Darmanlage,
(i) den Seitenplatten,
(j) den Somiten und
(k) dem Neuralohr.

Am Tage 12 p.c. ist eine weitere Differenzierung erfolgt.
Äußerlich zeigt der Keimling folgende Einzelheiten:
(a) den Oberkieferfortsatz,
(b) die Kiemenbögen,
(c) den 1. bis 6. Aurikularhöcker,
(d) die vordere Extremitätenanlage,
(e) die hintere Extremitätenanlage,

auf angelegten Schnitten sind ferner zu sehen:

(f) das Großhirn und die Nasenregion,
(g) das Rückenmark mit Spinalganglien,
(h) die Urnieren,
(i) die Darmanlage.

Am Tage 13 p.c. zeigt der Keimling folgende zusätzliche Einzelheiten:

(a) das Auge mit Linse,
(b) die vordere Extremität mit abgegrenzter Fußplatte,
(c) die Leber,
(d) die hintere Extremität, Fußplatte noch nicht abgrenzbar,
(e) die Milchleisten,
(f) der Kloakenhöcker.

Am Tage 14 p.c. zeigt der Keimling folgende zusätzliche Einzelheiten:

(a) den Oberkieferfortsatz mit Anlage der Tasthaare,
(b) die vordere Extremität mit fünf Strahlen,
(c) die hintere Extremität mit abgegrenzter Fußplatte,
(d) die Milchhügel.

Material und Methodik

Die Auswertung erfolgte an 16 Rattenembryonen von insgesamt 8 Muttertieren, die am 7., 8., 9., 1o., 11., 12., 13. und 14. Trächtigkeitstag getötet worden waren. Die benötigten Embryonen wurden auf folgende Weise gewonnen: Die weiblichen Tiere (Wistarratten der Versuchsanlage Hannover) kamen über Nacht mit einigen Rattenmännchen in einen Käfig und wurden am nächsten Morgen mittels Vaginalabstrichs zum Spermiennachweis untersucht. Als Konzeptionszeitpunkt galt im positiven Fall diese Spanne von 12 Stunden. An den Trächtigkeitstagen 7 bis 14 erhielt jeweils ein Muttertier um 14.3o Uhr eine i.p. Gabe von 2 m Ci ^{3}H-Thymidin pro 3oo g Körpergewicht (Methyl-^{3}H-Thymidin, 5,o Ci/mmol; Amerham Buchler, Braunschweig). Eine Stunde später wurde die Bauchhöhle des trächtigen Muttertieres in tiefer Äthernarkose eröffnet und der Uterus in toto exstirpiert. Anschließend erfolgte die Tötung des Muttertieres. Die als umschriebene Auftreibungen der Uterushörner imponierenden Embryonen kamen zusammen mit den sie umgebenden Uterusabschnitten zu Fixierung in Bouinsche Lösung und nach Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe zur Einbettung in Paraplast. Danach erfolgte die Anfertigung von 4 µm dicken Serienschnitten bei jeweils zwei Embryonen eines jeden Muttertieres, wobei die in beiden Uterushörnern am weitesten vaginal liegenden Früchte ausgewertet wurden.
Zur Herstellung der Autoradiogramme diente das Dipping-Verfahren mit K_2-Emulsion (Ilford, England). Die Expositionsdauer betrug 14 Tage bei +4°C, die Entwicklungsdauer der Autoradiogramme 5 min., die Zwischenwässerung

1/2 min., die Fixierung 10 min. und die Endwässerung 60 min. Anschließend erfolgte die Kernfärbung mit Hämatoxylin über 8 min.

Um zu prüfen, wie stark die Proliferationsaktivität des embryonalen Gewebes ist, wurde über den Kernen von jeweils 1.000 embryonalen Zellen pro Gewebsverband die Silberkornzahl bestimmt. Kerne mit 5 und mehr Silberkörnern galten als markiert. Auf diese Weise konnte der Markierungsindex angegeben werden, der die Anzahl der DNA-synthetisierenden Zellen pro 1.000 Zellen wiedergibt.

Entsprechend dem Differenzierungsgrad an den einzelnen Embryonaltagen erfolgte die Auswertung an den folgenden Gewebsverbänden:

(1) Ektoderm (7. und 8. Embryonaltag),
(2) Neuroektoderm (9. - 13. Embryonaltag),
(3) ungegliedertes Mesoderm (10. Embryonaltag),
(4) "gegliedertes" Mesoderm bzw. Somiten (11. Embryonaltag),
(5) viscerales Entoderm (8. und 9. Embryonaltag),
(6) intraembryonales Entoderm (10. und 11. Embryonaltag),
(7) extraembryonales (viscerales) Entoderm (10. Embryonaltag),
(8) das der Reichertschen Membran angelagerte extraembryonale Entoderm (8. bis 14. Embryonaltag).

Die Auswertung von jeweils zwei Embryonen pro Trächtigkeitstag erfolgte getrennt durch die Auswerter Dreves und Möllers.

Ergebnisse

In den Tabellen 1 und 2 sind die Werte für die Silberkornzahlen über den Zellkernen folgender Gewebsverbände niedergelegt:
am Tag 7 p.c. für den gesamten Keimling,
am Tag 8 p.c. für Ektoderm, Entoderm und Reichertsche Membran,
am Tag 9 p.c. für Neuroektoderm, intraembryonales Entoderm, Reichertsche Membran,
am Tag 10 p.c. für Neuroektoderm, ungegliedertes Mesoderm, intraembryonales Entoderm, extraembryonales Entoderm, Reichertsche Membran,
am Tag 11 p.c. für Neuroektoderm, Somiten, Darm, Reichertsche Membran,
am Tag 12 p.c. für Neuroektoderm und Reichertsche Membran,
am Tag 13 p.c. für Neuroektoderm und Reichertsche Membran,
am Tag 14 p.c. nur für die Reichertsche Membran.
Tabelle 1 enthält die von Auswerter A (Möllers) gefundenen Werte, Tabelle 2 die von Auswerter B (Dreves) bestimmten Daten.
Beide Tabellen sind nach dem gleichen Prinzip aufgestellt: Spalte 1 gibt den Gewebsverband an, Spalte 2 die Embryonaltage, Spalte 3 die Anzahl der ausgewerteten Zellen. In den Spalten 4 - 14 sind die Zellen mit 0 - 10 Silberkörnern pro Kern angegeben, in Spalte 15 die Zellen mit mehr als 10 Silberkörnern pro Kern, in Spalte 16 die Zellen mit 10 und mehr Silberkörnern pro Kern und in Spalte 17 die Zellen mit 5 und mehr Silberkörnern pro Kern.

Die Silberkornzahl 5 pro Kern lag mit Sicherheit über dem von Autoradiogramm zu Autoradiogramm gemessenen Nulleffekt.
Folgende Werte für den ^{3}H-Markierungsindex der verschiedenen embryonalen Gewebsverbände haben die Auswerter A (Tabelle 1) und B (Tabelle 2) gefunden:

am Tage 7 p.c. für den gesamten Keimling (Ektoderm plus viszerales Entoderm) 73,8% und 76,6%,

am Tage 8 p.c. für das Ektoderm 85,6% und 89,0%, für das viszerale Entoderm 61,3% und 41,5% und für das parietale Entoderm, das der Reichertschen Membran anliegt, 65,9% und 74,0%,

am Tage 9 p.c. für das Neuroektoderm 86,0% und 88,4%, das viszerale Entoderm 80,3% und 84,0% und für das parietale Entoderm 56,4% und 61,3%,

am Tage 10 p.c. für das Neuroektoderm 90,8% und 92,3%, das Mesoderm 89,4% und 86,6%, das viszerale intraembryonale Entoderm 84,6% und 74,7%, das viszerale extraembryonale Entoderm 65,3% und 64,6% und das parietale Entoderm 58,8% und 55,6%,

am Tage 11 p.c. für das Neuroektoderm 90,4% und 85,5%, das Mesoderm im Bereich der Somiten 90,3% und 89,3%, das viszerale intraembryonale Entoderm 78,2% und 77,0% und das parietale Entoderm 62,5% und 60,2%,

am Tage 12 p.c. für das Neuroektoderm 89,6% und 90,0% und das parietale Entoderm 63,4% und 57,6%,

am Tage 13 p.c. für das Neuroektoderm 85,7% und 85,4%
und das parietale Entoderm 58,1% und
60,7% und
am Tage 14 p.c. für das parietale Entoderm 50,3% und
47,2%.

Die in Figur 1 in Form von Säulen dargestellten Mittelwerte für den ^{3}H-Markierungsindex der Zellen der verschiedenen Gewebsverbände basieren auf der Anzahl von Kernen mit 5 und mehr Silberkörnern pro Kern.
Die mit einer durchgezogenen Geraden gekennzeichneten Werte wurden von Auswerter A bestimmt, die mit einer gestrichelten Geraden gekennzeichneten von Auswerter B.

Diskussion

In seinem Lehrbuch "Entwicklung, Wachstum, Mißbildungen und Altern bei Mensch und Tier (1969)" hat Rosenbauer für die Dauer der Blastogenese der Ratte die Tage 1 - 7 p.c., der Embryogenese die Tage 8 - 14 p.c. und der Fetogenese die Tage 15 - 22 p.c. angegeben (Schema 2).
In der vorliegenden Studie sollte die Proliferationsaktivität verschiedener embryonaler Gewebsverbände der Ratte während der Embryogenese, also dem Zeitabschnitt zwischen den Tagen 8 bis 14 untersucht werden. Da die Befunde von Snow (1976) an Mäuseembryonen vermuten liessen, daß die starke Proliferationsaktivität des Keimlings schon vor der Embryogenese beginnt, wurden darüber hinaus Keimlinge vom Tage 7 p.c. untersucht. Wie Snow (1976) in seinem Artikel "Embryo growth during the immediate postimplantation period" ausführte, ist der Furchungsprozeß ein langsam ablaufender Entwicklungsvorgang, während die Embryogenese einen sehr rasch ablaufenden Entwicklungsprozeß darstellt: Dies wird in Schema 1 (Fig. 1von Snow, 1976) deutlich, welche die enorme Volumenzunahme des Mäusekeimlings zwischen den Tagen 4.5 und 7.5 p.c. wiedergibt. In den "Conclusions" führt Snow aus:

"The rapid growth of the mouse embryo shortly after implantation is not brought about by increases in cell size but is achieved by extremely rapid cell proliferation. Despite the potential errors involved in the determination of volume and cell number, cell cycle times of 5 - 6 h, and maybe shorter, must be considered to account for such growth. The close similarity between the results presented here and those of Goedbloed (1972), Kohler et al. (1972)and Solter et al.

(1971) constitute strong evidence for this conjecture, despite the criticism levelled at the last two papers.

In addition, the appearance of over 6000 mesoderm cells in the 24 hours between 6 1/2 and 7 1/2 days cannot be explained by the postulate that a small number of pluripotent stem cells is present at 6 1/2 days. If a cycle time of between 6 and 7 h is assumed for mesoderm then at 6 1/2 days an initial population of between 400 and 700 cells would be needed to produce 6600 mesoderm cells in 24 h. Such a population of 'stem' cells does not exist and these mesoderm cells must therefore originate progressively from some other tissue. The most acceptable source is of course from the embryonic ectoderm by a process involving cell mouvement through the primitive streak."

Die vorliegenden Untersuchungen und Auswertungen haben ergeben, daß die von Snow (1976) gemachten Angaben über die hohe Proliferationsaktivität von Gewebsverbänden des Mäuseembryos auch für den Rattenembryo Gültigkeit besitzt.

Wie aus Fig. 1 hervorgeht, proliferieren die verschiedenen embryonalen Gewebsverbände sehr stark. So betragen die Mittelwerte (Tabb. 3) für die ^{3}H-Markierungsindices

am Tage 7 p.c. für den Keimling (Ektoderm plus viszerales Entoderm) 74,5%,

am Tage 8 p.c. für das Ektoderm 87,0%, für das viszerale Entoderm 52,2% und für das parietale Entoderm, das der Reichertschen Membran anliegt, 69,0%,

am Tage 9 p.c. für das Neuroektoderm 86,8%, das viszerale Entoderm 82,1% und für das parietale Entoderm 58,8%,

am Tage 10 p.c. für das Neuroektoderm 91,6%, das Mesoderm 88,0%, das viszerale intraembryonale Entoderm 81,7%, das viszerale extraembryonale Entoderm 65,0% und das parietale Entoderm 57,2%,

am Tage 11 p.c. für das Neuroektoderm 88,0%, das Mesoderm im Bereich der Somiten 89,6%, das viszerale intraembryonale Entoderm 77,6% und das parietale Entoderm 61,4%,

am Tage 12 p.c. für das Neuroektoderm 89,8% und das parietale Entoderm 60,2%,

am Tage 13 p.c. für das Neuroektoderm 85,6% und das parietale Entoderm 59,4% und

am Tage 14 p.c. für das parietale Entoderm 48,8%.

Die aus dem primären Ektoderm (Tage 7 und 8 p.c.) hervorgehenden Gewebsverbände Mesoderm und Neuroektoderm zeigen die höchsten Werte für die Markierungsindices. Interessant ist hierbei vor allem das Verhalten des Neuroektoderms, des aus diesem hervorgehenden Neuralohres und der von diesem sich ableitenden Anlagen für das Gehirn und das Rückenmark: Nur die innerste "zentrale" Zellschicht, in der sich die Mitosen befinden, ist frei von Markierung. Die weiter außen gelegenen "peripheren" Zellschichten weisen einen außerordentlich hohen Markierungsindex auf.
Dieser Befund deutet darauf hin, daß die einzelnen Schichten des Neuroektoderms nicht fixiert sind, sondern sich in ständiger Bewegung befinden. In der Tat haben Untersuchungen von Langmann und Nelson (1968) am Hühnerkeimling ergeben, daß die Zellen der einzelnen Schichten allmählich zum Lumen wandern, als prämitotische Zellen die innerste Schicht erreichen, hier die Mitose durch-

laufen und als neu entstandene postmitotische Zellen wieder in die weiter außen gelegenen peripheren Schichten gelangen.
Es liegt nahe, in der hohen Proliferationsaktivität der embryonalen Gewebsverbände, die in dem hohen ^{3}H-Markierungsindex ihren Ausdruck findet, ein "Spezifikum der Embryogenese" zu sehen. Die enorme "Zellexplosion" der verschiedenen embryonalen Gewebsverbände, d.h. der Keimblätter und ihrer Abkömmlinge, sowie die in Schüben verlaufenden Entwicklungsabläufe (siehe Tafel 1) legen den Gedanken an ein zeitlich festgelegtes klonales Wachstum der embryonalen Zellen nahe, deren "aktive" genetische Information durch Interaktionen mit dem umgebenden Milieu und benachbarten Gewebsverbänden schrittweise eingeschränkt wird. Die Endglieder der jeweils aus Mutterzellen und deren Abkömmlingen bestehenden Zell-Linien würden nach dieser Vorstellung ihrerseits die "Founder cells" (McLaren, 1980) neuer Zell-Linien bzw. Klone darstellen, deren aktive genetische Information weiter eingeschränkt wird.
Bei dieser schrittweisen Einschränkung der genetischen Information spielen sicherlich Interaktionen zwischen benachbarten Gewebsverbänden eine entscheidende Rolle. Es ist seit langem bekannt, daß ein Gewebsverband einen anderen durch Induktion "organisieren" kann. Das klassische Beispiel ist die "Organisation" der Neuralplatte durch die nach rostral wandernde Chordaanlage. Wie man sich die schrittweise Determination und Differenzierung eines Gewebsverbandes vorstellen kann, soll in einem vom McLaren (1976) entwickelten Schema gezeigt werden: In diesem Schema (Schema 3) stellen E_x und E_y zwei verschiedene Umgebungen bzw. "Environments" dar, in denen ein noch undeterminierter Gewebsverband entweder in Richtung X oder in Richtung Y differenziert wird. In

einem dritten "neutralen" Milieu findet keine Beeinflussung eines eingebrachten Gewebsverbandes statt. Eine in Phase I vorgenommene Übertragung eines Gewebsverbandes aus E_x in E_0 führt zu keiner Differenzierung des betreffenden Transplantats. Ein aus E_x nach E_y gebrachter Gewebsverband wird umgepolt. Er entwickelt sich so, als ob er von Anfang an in E_y gewesen wäre. Eine in Phase II vorgenommene Transplantation eines Gewebsverbandes aus E_x in E_0 führt zu einer Differenzierung in Richtung X, ein aus E_x nach E_y gebrachter Gewebsverband eird umgepolt und entwikkelt sich so, als ob er von Anfang an in E_y gewesen wäre. Eine in Phase III vorgenommene Transplantation eines Gewebsverbandes aus E_x in E_y führt zu einer Differenzierung in Richtung X. In der ersten Phase ist der in ein anderes Milieu eingebrachte Gewebsverband noch "labil determiniert", in Phase II "reversibel determiniert" und in Phase III "irreversibel determiniert", d.h. mit Phase III ist der in Phase I begonnene Schritt beendet.

Wie die Untersuchungen der Maurerschule (Wegener, Hollweg und Maurer, 1964, Hollweg 1966) zeigen, ist die Proliferationsaktivität der fetalen Zellen bei der Ratte auch sehr hoch. So betragen die ^3H-Markierungsindices am 20. Fetaltag für

das Darmepithel	40%
das Speicheldrüsenepithel	33%
Basalzellen der Haut	27%
Zungenepithel	22%
Pankreasepithel (exokrin)	13%
Herzmuskulatur	17%

Im Vergleich zu den embryonalen somatischen Zellen liegen die ^{3}H-Markierungsindices der fetalen somatischen Zellen aber beträchtlich niedriger.
Die vorliegenden Untersuchungen legen den Gedanken nahe, in der außerordentlich hohen Proliferationsaktivität der embryonalen Gewebsverbände eine der Ursachen für ihre hohe Sensibilität gegenüber einwirkenden Noxen und damit für die Entstehung von Hemmungsmißbildungen zu sehen. Die Untersuchungen von Haferkamp, Gerigk, Schönwald und Spaether (1982), die die Einwirkung von $CdCl_2$ auf den sich entwickelnden Embryo an den Tagen 7 - 11 p.c. untersuchten, haben zwar Hinweise dafür ergeben, daß das Schwermetall die Proliferationsrate wesentlich senken kann. Eine sichere Aussage,ob der in Einzelfällen beobachtete Abfall des Proliferationsindex auch tatsächlich zur Entstehung von Hemmungsmißbildungen geführt hätte, war aber wegen der zu kurzen Versuchsdauer (Tötung 7 Std. nach Cadmiumgabe) und der sehr kleinen Versuchsgruppen (drei Embryonen pro Gruppe) nicht möglich.

Möglicherweise spielen bei der Entstehung von Hemmungsmißbildungen Störungen der Interaktionen zwischen benachbarten embryonalen Gewebsverbänden die größere Rolle. Es ist aus der Entwicklungsphysiologie bekannt, daß der Ausfall eines Organisators zu ganz ausgedehnten Mißbildungen führen kann. Dabei haben die einzelnen Organisatoren einen unterschiedlichen Stellenwert. Im Falle der entwicklungsphysiologischen Experimente wird der Organisator meist durch Exstirpation ausgeschaltet. Der bis dahin undeterminierte benachbarte Gewebsverband bleibt unbeeinflußt und entwickelt sich nicht in der vorgesehenen Weise, im Falle der Exstirpation des Organisators " Kopffortsatz" das darüber gelegene präsumptive Neuroektoderm. Im Falle der Einwirkung eines Schadstoffs ist aber zu diskutieren,ob der Schadstoff nicht

durch Schädigung eines oder mehrerer Organisatoren wirkt, z.B. durch vollständige oder partielle Nekrose oder aber durch Abfall der Zellproliferationsrate des Gewebsverbandes oder der betreffenden Organisatoren. Damit würde aber die eingangs gestellte Frage wieder aktuell, ob die beobachtete außerordentlich hohe Proliferationsaktivität der embryonalen Gewebsverbände eine der Ursachen für ihre hohe Sensibilität gegenüber einwirkenden Noxen darstellt.

Zusammenfassung

An den Trächtigkeitstagen 7 bis 14 erhielt je ein Muttertier eine einmalige i.p. Gabe von 2 mCi ^{3}H-Thymidin pro 3oo g Körpergewicht und wurde eine Stunde später getötet. Die zwei am weitesten vaginal liegenden Früchte wurden exstirpiert und nach Herstellung von Autoradiogrammen von beiden Auswertern (Dreves und Möllers) ausgewertet. (Jeder Auswerter wertete einen Embryo pro Muttertier aus).

Um die Proliferationsaktivität embryonaler Gewebsverbände zu erfassen, wurde die Silberkornzahl über möglichst 1ooo Zellen verschiedener Gewebsverbände bestimmt. Dabei galten Kerne mit 5 und mehr Silberkörnern als markiert. Die gewonnenen Werte ergaben den Markierungsindex, d.h. den Prozentsatz DNA-synthetisierender Zellen an der Gesamtzellpopulation des jeweiligen untersuchten Gewebsverbandes.

Es wurde ein hoher Prozentsatz DNA-synthetisierender Zellen gefunden und zwar für
das Ektoderm (Neuroektoderm) Werte zwischen 85,6% und 91,6%,
das Mesoderm Werte zwischen 88,o% und 89,6%,
das Entoderm Werte zwischen 52,5% und 82,1%, und für die Reichertsche Membran Werte zwischen 48,8% und 69,o%.
Die erstaunlich hohen Proliferationsraten erklären leicht die enorme Größenzunahme der Embryos in dieser kurzen Zeitspanne. Die aus dem primären Ektoderm hervorgehenden Gewebsverbände Mesoderm und Neuroektoderm zeigen mit rund 9o% den höchsten Markierungsindex aller untersuchten Gewebsverbände.

Es wird diskutiert, ob die hohe Proliferationsrate der embryonalen Gewebsverbände in Zusammenhang mit ihrer Sensibilität gegenüber einwirkenden Noxen steht und damit das Entstehen von Hemmungsmißbildungen begünstigt.

LITERATUR

Goedbloed,J.F. (1972): The embryonic and postnatal growth of the rat and mouse. The embryonic and postnatal growth of the whole embryo. Acta Anatomica (Basel) 82:305-306

Gerigk,M., D.Haverkamp, G.Schönwald und K.Spaether (1982): Untersuchungen über teratogene Einflüsse von Cadmiumchlorid auf die Embryogenese der Ratte. Dissertation der medizinischen Fakultät Düsseldorf

Hollweg,S. (1966) Autoradiographische Bestimmung der Dauer der DNS-Verdopplung und des Generationszyklus, sowie der anderen Teilphasen des Zyklus bei fetalen Zellarten der Ratte. Inauguralionsdissertation der medizinischen Fakultät Köln

Houillon,C.H. (1972) Embryologie Vieweg, Braunschweig

Kohler,E., H.J. Merker, W.Ehmke and F.Wojnorowicz (1972) Growth kinetics of mammalian embryos during the stage of differentiation. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (Berlin)

Langmann,I. and G.R.Nelson (1968) A radioautographic study of the development of the somite in the chick embryo. Journal of Embryology and Experimental Morphology (Cambridge 19, 217-226

McLaren,A. (1976): General discussion I. Determination, differentiation. Elliott,K.: Embryogenesis in Mammals Ciba Foundation Symposium 40 (new series). Elsevier-Excerpta Medica-North Holland-Amsterdam-Oxford-New York 103-110

McLaren,A. (1980): Diskussionsbemerkung während der Kleinkonferenz der Deutschen Forschungsgemeinschaft "Differenzierung des Geschlechts bei Mensch und Säugetier" am 3.,4.u. 5.10.1980 in Schloß Assel

Moore,K.L. (1974): Before we are born. Basic embryology and birth defects. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto

Rosenbauer,K.A. (1969): Exogene Mißbildungen. Rosenbauer,K.A.: Entwicklung, Wachstum, Mißbildungen und Altern bei Mensch und Tier. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 99-141

Snow,M.H.L. (1976): Embryo growth during the immediate postimplantation period. Elliott,K.: Embryogenesis in Mammals. Ciba Foundation Symposium 40 (new series). Elsevier-Excerpta Medica-North Holland-Amsterdam-Oxford-New York 53-66

Solter,D., N.Skreb and I.Damjanov (1971): Cell cycle analysis in the mouse EEG-cylinder. Experimental Cell Research 64: 331-334

Starck,D. (1975): Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage. 3. Auflage Thieme, Stuttgart

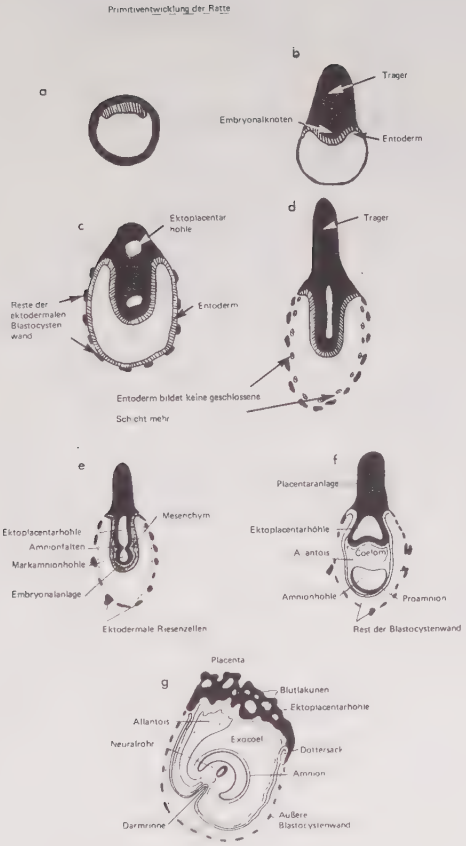
Walber,K. (1979): Wirkung von Cadmium auf die Embryonalentwicklung von Wistar-Ratten. Dissertation der medizinischen Fakultät Düsseldorf

Wegener,K., S.Hollweg, und W.Maurer (1964): Autoradiographische Bestimmung der DNS-Verdopplungszeit und anderer Teilphasen des Zell-Zyklus bei fetalen Zellarten der Ratte. Zeitschrift für Zellforschung 63: 309-326

Übersicht der verschiedenen Entwicklungsabschnitte des Rattenkeimlings zwischen den Tagen 6 und 11 p.c. Es bedeuten:

Fig. a	Keimling vom Tag	6 - 7 p.c.
Fig. b	Keimling vom Tag	7 p.c.
Fig. c und d	Keimling vom Tag	8 p.c.
Fig. e	Keimling vom Tag	9 p.c.
Fig. f	Keimling vom Tag	9 -10 p.c.
Fig. g	Keimling vom Tag	10 -11 p.c.

Leicht modifiziert nach Starck (Starck, D.: Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage. 3. Auflage Thieme, Stuttgart

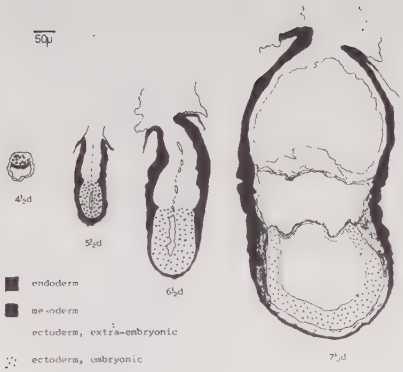

Primitiventwicklung der Ratte
a
b
Träger
Embryonalknoten
Entoderm
c
Ektoplacentar
höhle
Reste der
ektodermalen
Blastocysten
wand
Entoderm
d
Träger
Entoderm bildet keine geschlossene
Schicht mehr
e
Mesenchym
Ektoplacentarhöhle
Amnionfalten
Markamnionhöhle
Embryonalanlage
Ektodermale Riesenzellen
f
Placentaranlage
Ektoplacentarhöhle
Allantois
Coelom
Amnionhöhle
Proamnion
Rest der Blastocystenwand
Placenta
g
Blutlakunen
Ektoplacentarhöhle
Allantois
Neuralrohr
Exocoel
Dottersack
Amnion
Darmrinne
Äußere
Blastocystenwand

Übersicht

Schema 1

Die Größenunterschiede der einzelnen Keimlinge an den verschiedenen Tagen p.c. weisen auf die enorme Zellproliferation hin, die in diesem Zeitabschnitt der Entwicklung stattfindet.

Snow, M.H.L. (1976): Embryo growth during the immediate postimplantation period.



Outline camera lucida drawings of Q strain mouse embryos. Note the progressive regional variation in endoderm thickness, and the variation in mesoderm distribution at 7½ days. See also Figs. 3–5.

Schema 1

Schema 2

Entwicklungsstadien der vorgeburtlichen Entwicklung bei der Ratte. Terminologie der normalen und pathologischen Entwicklung.

Rosenbauer K.A. (1969): Exogene Mißbildungen. Entwicklung, Wachstum, Mißbildungen und Altern bei Mensch und Tier.

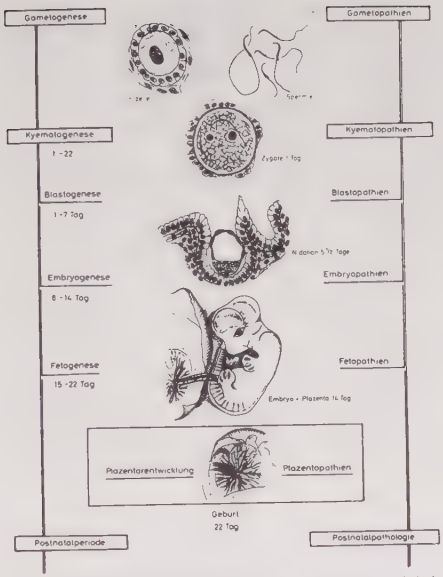


Abb. 1. Entwicklungsstadien der vorgeburtlichen Entwicklung bei der Ratte. Terminologie der normalen und pathologischen Entwicklung. Zeichnungen nach eigenen Präparaten und Mikrophotogrammen von Dr. Helm.

Schema 2

Schema 3

"Umpolung" der durch das Milieu vorbestimmten Determination und Differenzierung von X nach Y.

E_x und E_y : zwei verscheidene Milieus, in denen sich ein noch unterdeterminiertes Gewebe entweder in Richtung X oder in Richtung Y differenziert.

E_o : neutrales Milieu, Gewebe wird hier nicht beeinflußt.

Phase I, II, III : Zeitphasen, I = frühe, II = mittlere, III = späte Phase.

Phase I : Übertragung eines Gewebes von
E_x nach E_o: Keine Differenzierung
E_x nach E_y: Umpolung von Richtung X nach Y

Phase II : Übertragung eines Gewebes von
E_x nach E_o: Differenzierung in Richtung X
E_x nach E_y: Umpolung von Richtung X nach Y

Phase III : Übertragung eines Gewebes von
E_x nach E_o: Differenzierung in Richtung X
E_x nach E_y: Differenzierung in Richtung X
Keine Umpolung von X nach Y

McLaren (1976): General dicussion I. Determination, differentation

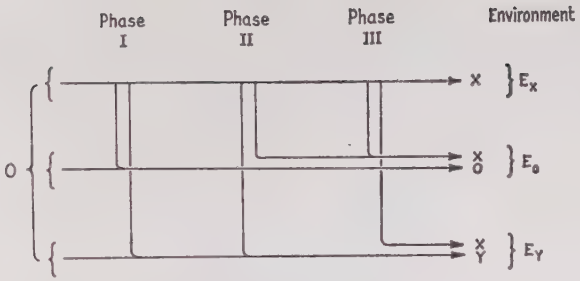


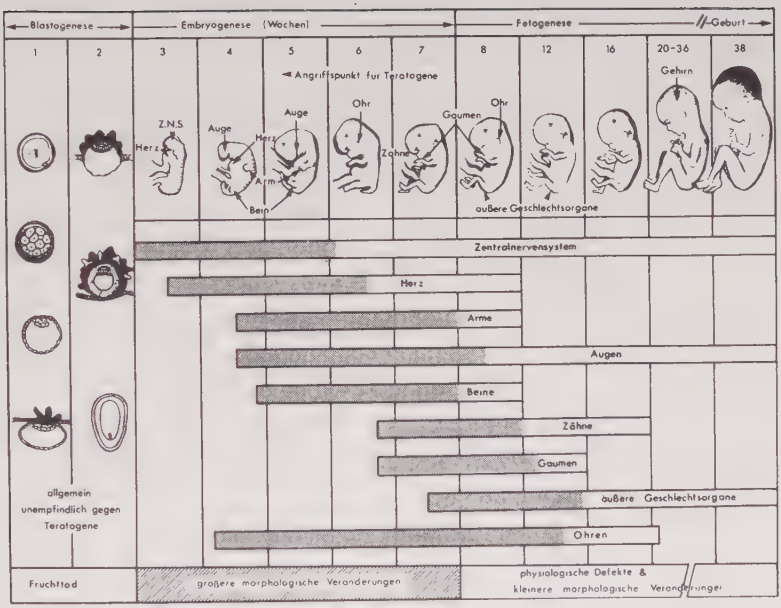
FIG. 1 (McLaren). Phases of differentiation in two environments, X and Y.

Schema 3

Schema 4

Schema der Entwicklung des menschlichen Keimlings mit Blastogenese (Spalten 1 und 2), Embryogenese (Spalten 3 bis 7) und Fetogenese (folgende Spalten).
Spalte 1 mit A: Zygote, B: Morula, C: Blastozyste mit Trophoblast und Embryoblast vor der Implantation und D: zu Beginn der Implantation.
Spalte 2 mit E: Keimling, bestehend aus Trophoblast und zweischichtiger Keimscheibe während der Implantation, F: nach Bildung der Amnionhöhle sowie des von der Heuserschen Membran umgebenen primären Dottersackes nach Abschluß der Implantation und G: nach beginnender Bildung des Primitivstreifens.
Schädigungen des Keimlings während der Blastogenese werden entweder ausgeglichen oder führen zum Tode der Frucht, Schädigungen während der Embryogenese und zu Beginn der Fetogenese führen zu Mißbildungen oder zum Tode des Keimlings. Mißbildungen des Zentralnervensystems, der Augen und des äußeren Genitale können auch noch während der mittleren und späten Fetogenese entstehen. Die quergerichteten Säulen geben die "Kritischen Tage" bzw. Zeitabschnitte an, in denen die Ausbildung der einzelnen Organe und Extremitäten durch umweltbedingte und auch genetisch bedingte Schäden besonders leicht gestört werden kann, wobei der Bereich mit dunkelgrauer Tönung die Periode stärkerer Empfindlichkeit und der Bereich mit hellgrauer Tönung die Periode schwächerer Empfindlichkeit gegen umwelt- und anlagebedingte Schadfaktoren darstellen soll.

Schema leicht modifiziert nach
Moore K.L. (1974): Before we are born. Basic embryology and birth defects.


Blastogenese
Embryogenese (Wochen)
Fetogenese
Geburt
1
2
3
4
5
6
7
8
12
16
20-36
38
Angriffspunkt fur Teratogene
Z.N.S
Herz
Auge
Auge
Herz
Arm
Bein
Ohr
Zähne
Gaumen
Ohr
außere Geschlechtsorgane
Gehirn
Zentralnervensystem
Herz
Arme
Augen
Beine
Zähne
Gaumen
äußere Geschlechtsorgane
Ohren
allgemein
unempfindlich gegen
Teratogene
Fruchttod
größere morphologische Veränderungen
physiologische Defekte &
kleinere morphologische Veränderungen

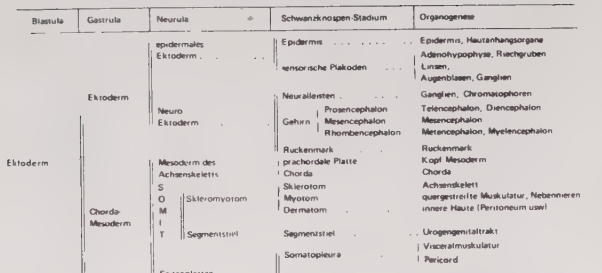
Schema 4

Tafel 1

In Etappen erfolgende Differenzierung während der Keimlingsentwicklung: Aus undifferenzierten Zell-linien bzw. Gewebsverbänden entstehen schrittweise in ihrer Differenzierung weiter fortgeschrittene Zell-Linien bzw. Gewebsverbände. Die Endglieder der einzelnen Zell-Linien sind die "Founder cells (McLaren)" der neuen Zell-Linien, mit denen ein neuer Entwicklungsschritt beginnt.

Aus Houillon C.H. (1972): Embryologie, Reihe Biologie Altevogt,R.:Vieweg , Braunschweig

Tabellarische Übersicht der Keimblattentwicklung bei den Vertebraten



Tafel 1

Tab. 1

AUSWERTER CHRISTINE MOELLERS

PROLIFERATIONSRATE VERSCHIEDENER GEWEBE VON RATTENEMBRYONEN VOM 7. BIS 14.TAG POST CONCEPTIONEM
SILBERKOERNER PRO ZELLKERN IN KLASSEN VON 0 BIS 10 UND >=10 SOWIE >=5
KLASSENBESETZUNG IN PROZENT

GEWEBE	TAG	ZELL-ZAHL	SILBERKOERNER 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	>=10	>=5
ECTODERM	7	244	5,3	6,6	7,0	4,5	2,9	2,5	1,6	0,8	1,6	1,2	1,2	64,8	66,0	73,8
	8	1000	2,6	3,4	3,6	2,9	1,9	2,1	1,9	1,4	1,1	1,3	0,8	77,0	77,8	85,6
NEURO-	9	1000	3,0	3,3	2,3	2,5	2,9	1,6	2,1	2,1	1,4	1,4	1,6	75,8	77,4	86,0
ECTODERM	10	1000	0,8	1,9	2,3	1,9	2,3	2,4	2,4	2,5	2,5	1,6	2,1	77,3	79,4	90,8
	11	1000	1,8	2,4	1,9	1,9	1,6	2,1	1,3	1,8	1,8	2,0	1,9	79,5	81,4	90,4
	12	1000	1,7	2,5	2,1	2,5	1,6	1,4	1,5	1,0	1,1	0,9	1,4	82,3	83,7	89,6
	13	1000	2,6	3,7	4,5	2,1	1,4	2,0	1,2	1,2	1,1	0,6	0,4	79,2	79,6	85,7
MESODERM UNGEGL.	10	1000	1,4	2,1	2,9	2,3	1,9	2,4	1,2	1,0	0,9	0,7	0,7	82,5	83,2	89,4
MESODERM SOMITEN	11	1000	1,3	2,4	3,2	2,0	1,8	2,1	1,6	1,4	1,1	1,4	0,5	82,2	82,7	90,3
ENTODERM	8	462	8,7	9,9	8,2	7,1	4,8	3,7	2,2	2,6	2,0	1,7	1,5	47,6	49,1	61,3
INTRA	9	350	2,3	4,0	3,7	5,4	4,3	4,0	4,0	3,1	2,6	1,1	1,1	64,3	65,4	80,3
	10	1000	2,4	3,0	4,4	2,8	2,8	3,6	2,5	1,9	1,1	1,4	1,3	72,8	74,1	84,6
DARM	11	1000	3,4	4,4	5,3	5,0	3,7	4,5	2,7	2,4	2,1	1,0	1,5	64,0	65,5	78,2
ENTODERM EXTRA	10	1000	12,1	6,5	6,6	4,9	4,6	4,6	4,1	3,5	2,3	1,0	1,1	48,7	49,8	65,3
REICHERT	8	765	6,4	7,4	9,9	5,4	5,0	3,7	2,7	3,1	2,4	2,2	1,3	50,5	51,8	65,9
MEMBRAN	9	1000	9,7	10,9	10,5	7,1	5,4	6,0	3,5	3,2	1,9	0,5	0,2	41,1	41,3	56,4
	10	1000	10,9	9,3	9,9	6,2	4,9	4,4	2,4	3,3	1,6	1,1	0,3	45,7	46,0	58,8
	11	1000	9,2	8,5	8,0	7,3	4,5	5,0	2,3	2,0	1,0	0,4	0,1	51,7	51,8	62,5
	12	1000	6,5	7,2	9,1	8,0	5,8	4,7	2,6	1,9	1,6	1,7	0,1	50,8	50,9	63,4
	13	1000	10,4	12,2	8,7	5,5	5,1	4,1	2,1	1,9	0,9	0,9	0,4	47,8	48,2	58,1
	14	1000	10,7	11,7	11,2	9,5	6,6	6,0	3,1	2,4	1,0	0,5	0,1	37,2	37,3	50,3

Tab. 2

AUSWERTER CH. DREVES

PROLIFERATIONSRATE VERSCHIEDENER GEWEBE VON RATTENEMBRYONEN VOM 7. BIS 14.TAG POST CONCEPTIONEM
SILBERKOERNER PRO ZELLKERN IN KLASSEN VON 0 BIS 10 UND >=10 SOWIE >=5
KLASSENBESETZUNG IN PROZENT

GEWEBE	TAG	ZELL-ZAHL	SILBERKOERNER 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	>=10	>=5
ECTODERM	7	85	7,0	7,0	2,4	3,5	3,5	2,4	3,5	2,4	1,2	0	0	67,1	67,1	76,6
	8	740	2,9	2,3	2,0	1,6	2,2	1,7	1,0	1,2	1,0	1,0	0,7	82,0	82,7	89,0
NEURO-ECTODERM	9	485	2,9	2,3	2,3	2,7	1,4	3,5	2,3	2,3	0,6	1,9	1,6	76,2	77,8	88,4
	10	1000	5,0	1,9	1,5	2,0	1,8	3,0	2,0	2,5	3,2	2,3	2,0	77,3	79,3	92,3
	11	1000	3,4	2,1	3,8	2,6	2,8	1,9	0,8	1,8	1,1	0,9	0,6	78,2	78,8	85,5
	12	1000	1,2	2,4	1,9	2,4	2,1	1,7	1,6	0,6	1,4	1,2	1,3	82,1	83,4	90,0
	13	1000	2,4	4,1	4,1	2,5	1,5	1,8	1,7	1,1	0,7	0,6	0,3	79,2	79,5	85,4
MESODERM UNGEGL.	10	1000	2,3	2,5	2,5	3,1	3,0	3,9	2,2	3,1	3,7	3,2	1,0	69,5	70,5	86,6
MESODERM SOMITEN	11	860	1,4	2,0	2,0	3,3	2,0	2,0	3,4	3,0	1,7	1,2	0,7	77,3	78,0	89,3
ENTODERM	8	373	25,5	16,6	9,1	4,5	2,7	1,3	1,3	0,3	0,3	0	0	38,5	38,5	41,5
INTRA	9	295	1,7	2,4	3,0	4,8	4,4	3,7	2,4	0,6	2,7	0,6	1,0	73,0	74,0	84,0
	10	1000	3,3	6,3	5,0	4,8	5,9	4,5	4,6	3,7	3,2	2,5	2,1	54,1	56,2	74,7
DARM	11	1000	3,2	5,1	5,3	5,1	4,5	2,3	2,7	2,3	2,0	1,3	0,5	65,9	66,4	77,0
ENTODERM EXTRA	10	1000	12,9	5,5	5,4	6,9	4,7	5,1	4,3	3,8	1,7	1,8	1,2	46,7	47,9	64,6
REICHERT	8	500	2,0	8,0	6,0	4,0	6,0	2,0	4,0	4,0	6,0	2,0	6,0	50,0	56,0	74,0
MEMBRAN	9	1000	14,1	10,7	6,0	4,8	3,1	2,5	1,3	2,7	2,0	1,2	0,5	51,1	51,6	61,3
	10	1000	11,9	13,5	8,1	7,0	3,9	3,3	2,3	0,8	1,2	1,3	0,7	46,0	46,7	55,6
	11	1000	19,4	7,4	5,7	3,6	3,7	1,9	1,5	1,0	1,5	1,0	1,1	52,2	53,3	60,2
	12	1000	10,3	13,2	9,3	6,0	3,6	3,0	1,1	1,1	1,0	1,0	1,6	48,7	50,3	57,6
	13	1000	9,3	9,9	9,3	5,5	5,3	2,5	2,0	1,6	1,5	0,5	0,6	52,0	52,6	60,7
	14	1000	12,7	14,9	10,8	9,7	4,7	4,5	1,4	1,2	1,1	0,4	0,6	38,0	38,6	47,2

Tab. 3

AUSWERTER CHRISTINE MOELLERS UND CH. DREVES

PROLIFERATIONSRATE VERSCHIEDENER GEWEBE VON RATTENEMBRYONEN VOM 7. BIS 14.TAG POST CONCEPTIONEM
SILBERKOERNER PRO ZELLKERN IN KLASSEN VON 0 BIS 10 UND >=10 SOWIE >=5
KLASSENBESETZUNG IN PROZENT UND ZELLZAHL GEPOOLT

GEWEBE	TAG	ZELL-ZAHL	SILBERKOERNER 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	>=10	>=5
ECTODERM	7	329	5,8	6,7	5,8	4,3	3,0	2,4	2,1	1,2	1,5	0,9	1,5	64,7	66,3	74,5
	8	1740	2,7	2,9	2,9	2,4	2,0	1,9	1,5	1,4	1,0	1,1	0,7	79,1	79,9	87,0
NEURO-	9	1485	3,0	3,0	2,3	2,6	2,4	2,2	2,2	2,2	1,1	1,5	1,5	75,9	77,5	86,8
ECTODERM	10	2000	2,9	1,9	1,9	2,0	2,1	2,7	2,2	2,5	2,9	2,0	2,1	77,3	79,4	91,6
	11	2000	2,6	2,3	2,9	2,3	2,2	2,0	1,1	1,8	1,5	1,5	1,3	78,8	80,1	88,0
	12	2000	1,5	2,5	2,0	2,5	1,9	1,6	1,6	0,8	1,3	1,1	1,4	82,2	83,6	89,8
	13	2000	2,5	3,9	4,3	2,3	1,5	1,9	1,5	1,2	0,9	0,6	0,4	79,2	79,6	85,6
MESODERM UNGEGL.	10	2000	1,8	2,3	2,7	2,7	2,4	3,2	1,7	2,0	2,3	2,0	0,9	76,0	76,9	88,0
MESODERM SOMITEN	11	1860	1,3	2,2	2,6	2,6	1,9	2,0	2,4	2,2	1,4	1,3	0,6	79,7	80,3	89,6
ENTODERM	8	835	16,2	14,1	8,6	6,0	3,8	2,6	1,8	1,6	1,2	0,9	1,2	43,1	44,3	52,5
INTRA	9	645	1,9	3,3	3,3	5,1	4,3	3,9	3,3	2,0	2,6	0,9	0,9	68,5	69,4	82,1
	10	2000	2,9	4,6	4,7	3,8	4,3	4,1	3,6	2,8	2,2	2,0	1,7	63,5	65,2	81,7
DARM	11	2000	3,3	4,8	5,3	5,1	4,1	2,9	2,7	2,4	2,1	1,2	1,0	64,9	66,0	77,6
ENTODERM EXTRA	10	2000	12,5	6,0	6,0	5,9	4,7	4,9	4,2	3,7	2,0	1,4	1,2	47,7	48,9	65,0
REICHERT	8	1265	4,7	7,7	8,4	4,8	5,4	3,0	3,2	3,5	3,8	2,1	3,2	50,2	53,4	69,0
MEMBRAN	9	2000	12,0	10,8	8,3	6,0	4,3	4,3	2,4	3,0	2,0	0,9	0,4	46,1	46,5	58,8
	10	2000	11,4	11,4	9,0	6,6	4,4	3,9	2,4	2,0	1,4	1,2	0,5	45,9	46,4	57,2
	11	2000	14,3	8,0	6,9	5,6	4,1	3,5	1,9	1,5	1,3	0,7	0,6	51,9	52,6	61,4
	12	2000	8,4	10,2	9,2	7,0	4,7	3,8	1,9	1,5	1,3	1,4	0,9	49,0	50,6	60,5
	13	2000	9,9	11,0	9,0	5,5	5,2	3,3	2,1	1,8	1,2	0,7	0,5	49,9	50,4	59,4
	14	2000	11,7	13,3	11,0	9,6	5,7	5,3	2,3	1,8	1,1	0,5	0,4	37,6	38,0	48,8

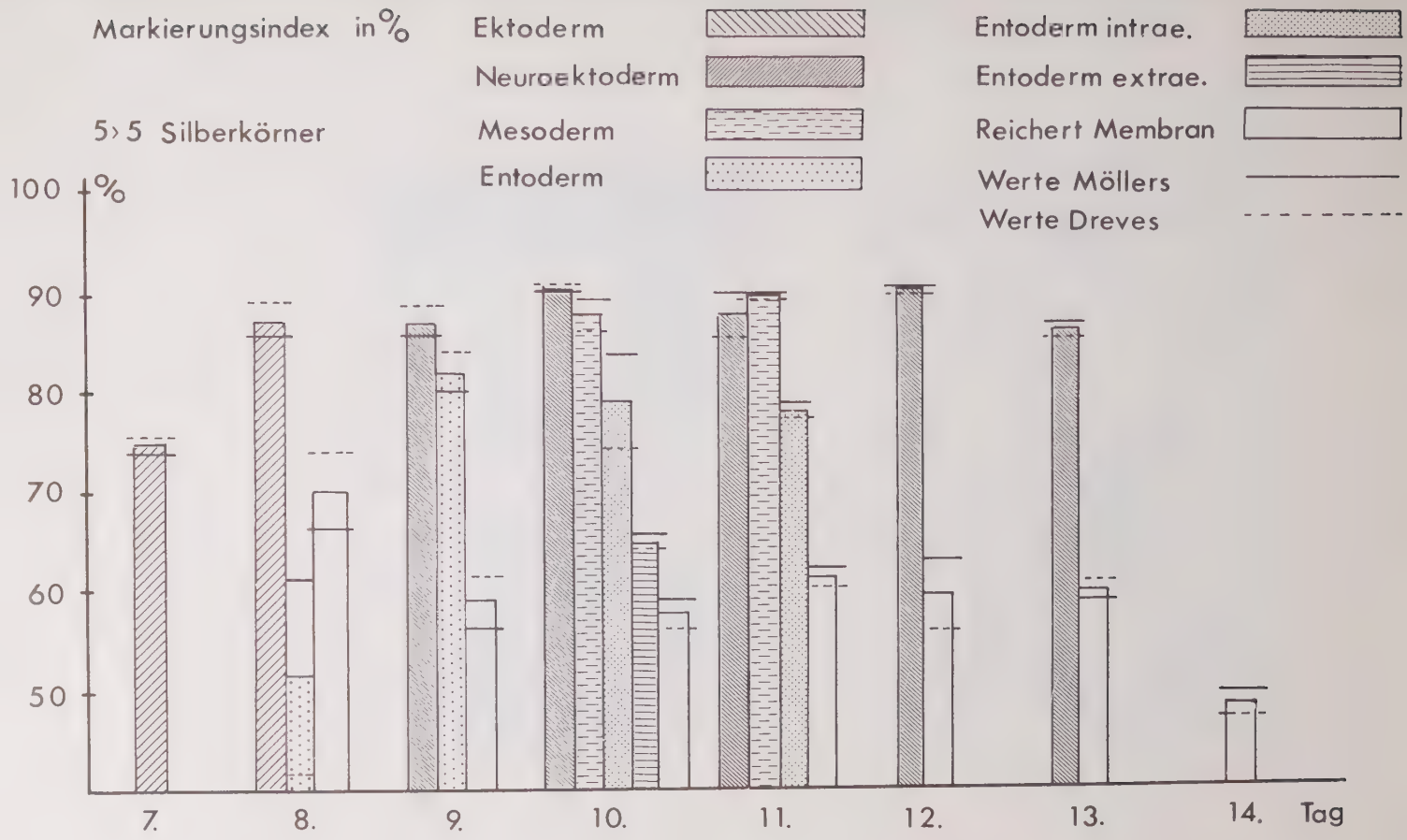

Markierungsindex in %
5›5 Silberkörner
Ektoderm
Neuroektoderm
Mesoderm
Entoderm
Entoderm intrae.
Entoderm extrae.
Reichert Membran
Werte Möllers
Werte Dreves
100 %
90
80
70
60
50
7.
8.
9.
10.
11.
12.
13.
14.
Tag

Fig. 1

Abb. 1 und 2

7. Tag p.c.

(a) Dottersackhöhle
(b) Ectoplacentarconus
(c) Entoderm
(d) Ectoderm

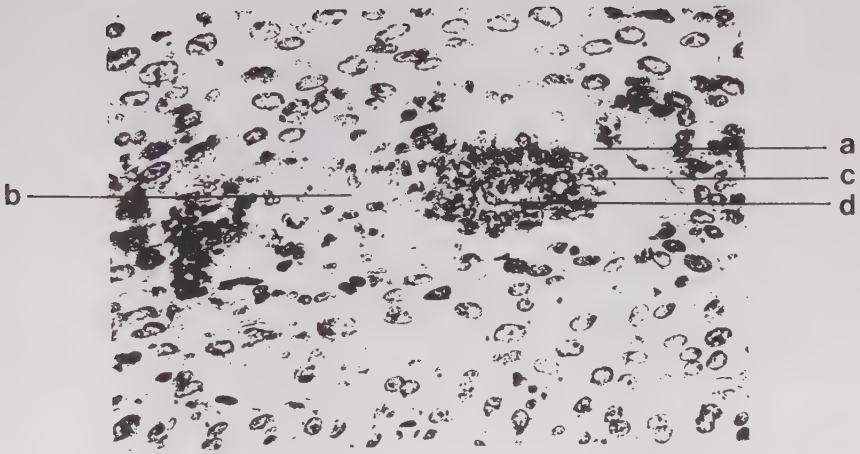


Abb. 1

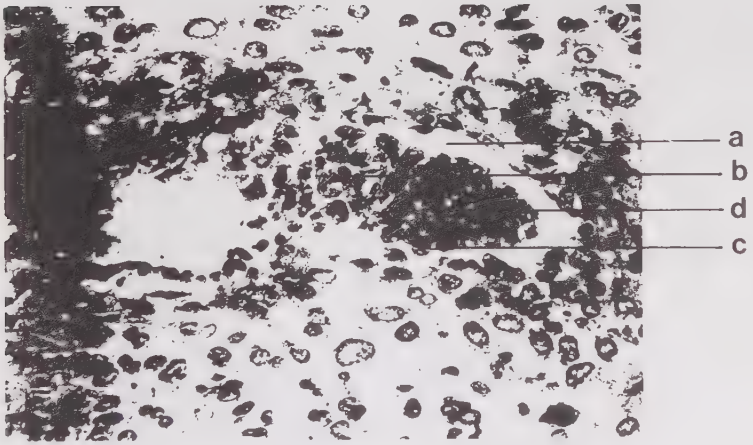


Abb. 2

Abb. 3

8. Tag p.c.

(a) Trophoblastzellen
(b) Reichertsche Membran
(c) Dottersackhöhle
(d) viscerales Entoderm
(e) Ectoderm
(f) Amnionhöhle

Abb. 4

8. Tag p.c.

(a) Trophoblastzellen
(b) Amnionhöhle
(c) Dottersackhöhle
(d) Reichertsche Membran
(e) viscerales Entoderm
(f) Ectoderm

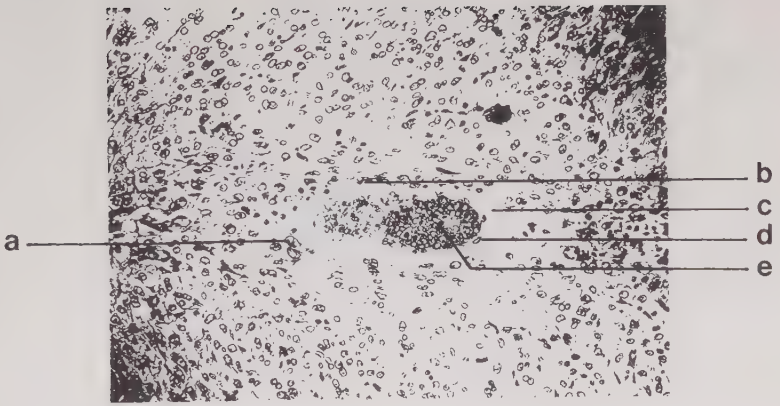


Abb. 3

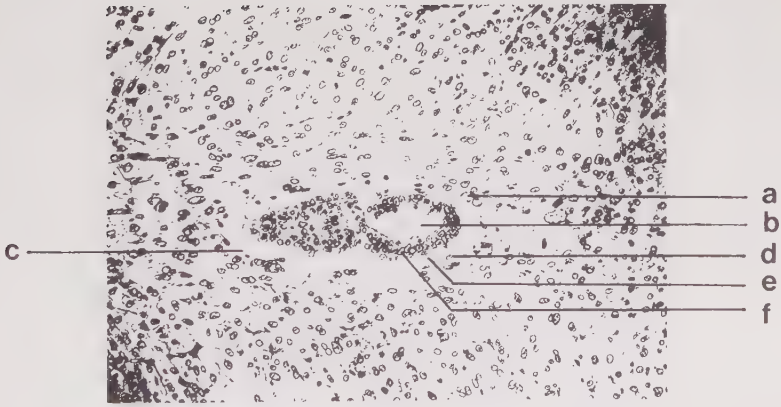


Abb. 4

Abb. 5 und 6

8. Tag p.c.

(a) Trophoblastzellen
(b) Reichertsche Membran
(c) Dottersackhöhle
(d) viscerales Entoderm
(e) Ectoderm
(f) Amnionhöhle

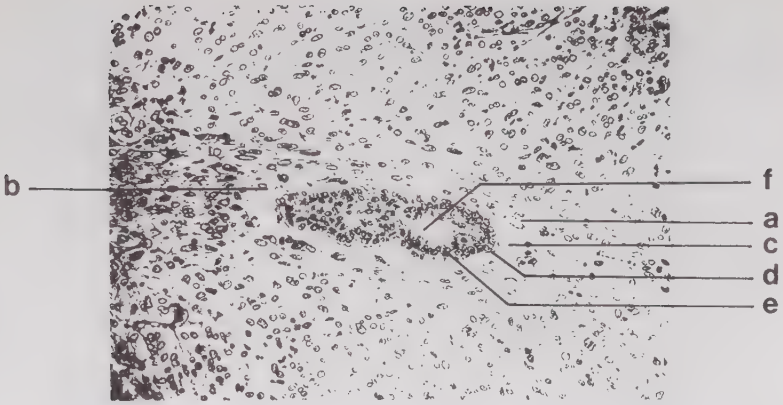


Abb.5

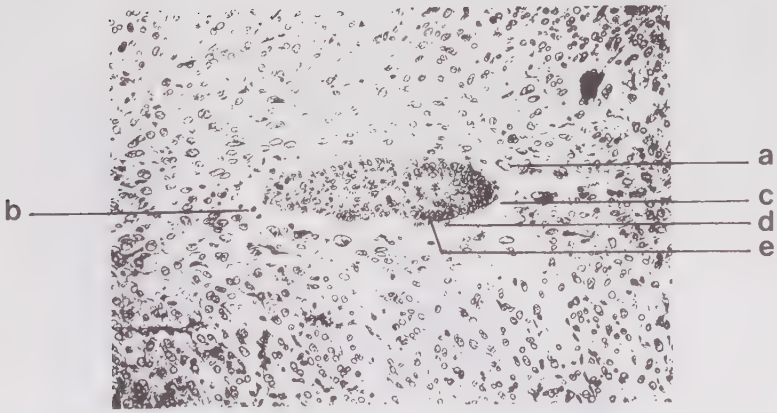


Abb.6

Abb. 7 und 8

9. Tag p.c.

(a) Trophoblastzellen
(b) Reichertsche Membran
(c) Dottersackhöhle
(d) Entoderm
(e) Mesoderm
(f) Neuroektoderm
(g) Placentarconus
(h) Amnionhöhle
(i) Ektoplacentarhöhle

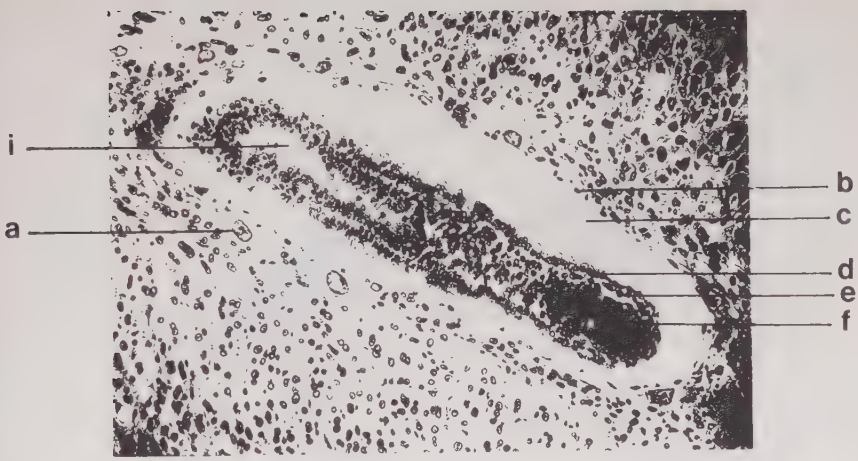


Abb. 7

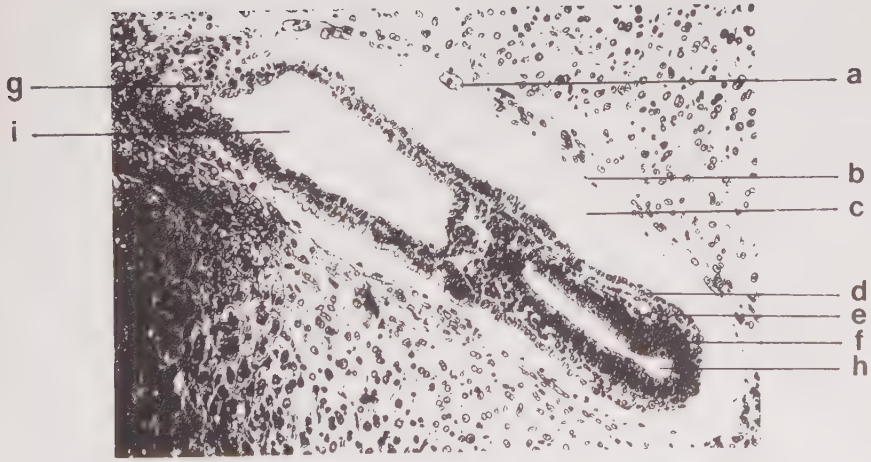


Abb. 8

Abb. 9

11. Tag p.c.

(a) Reichertsche Membran
(b) Dottersack
(c) Herz
(d) Aorta
(e) Darmanlage
(f) Zentralnervensystem
(g) Somiten

Abb. 9

An dieser Stelle möchten wir unseren persönlichen Dank aussprechen Herrn Prof. Dr. med. W. Hilscher für die Überlassung des Themas, die vielen wertvollen Hinweise und die freundliche Unterstützung bei den langwierigen Untersuchungen und Formulierungen zu dieser Arbeit.
Herrn Prof. Dr. med. K.A. Rosenbauer danken wir recht herzlich für die Übernahme des Koreferates.
Herrn Prof. Dr. med. H.W. Schlipköter gilt unser Dank für die Überlassung des Arbeitsplatzes und der Versuchstiere.
Stellvertretend für die Mitarbeiter der Abteilung Experimentelle Pathologie danken wir besonders Frau Hilscher und Frau Rehbein, die sich für unsere Probleme immer Zeit nahmen.

Lebenslauf

3.1. 1953	geboren als Tochter des Kaufmanns Friedrich Möllers und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Maassen, in Rheydt-Giesenkirchen.
1959 - 1963	Besuch der katholischen Volksschule in Düsseldorf-Benrath
1963 - 1972	Besuch des neusprachlichen Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasiums in Düsseldorf-Benrath, Abschluß: Abitur
WS 1972- SS 1973	Studium der Ernährungswissenschaft an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
WS 1973- WS 1975	Studium der Biologie an der Universität Bonn, Abschluß: Vordiplom
SS 1976	Immatrikulation an der Universität Düsseldorf zum Studium der Humanmedizin und der Biologie
August 1977	Ärztliche Vorprüfung
August 1978	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1980	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 1981	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin

Christine Möllers

Lebenslauf

2. 1. 1951	geboren als Sohn des Kaufmanns Konrad Dreves und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Elfes in Krefeld-Uerdingen.
1957 - 1961	Besuch der ev. Grundschule in Krefeld-Bockum
1961 - 1968	Besuch des Moltke-Gymnasiums in Krefeld
1968 - 1969	Besuch des Internates Jugenddorf Christophorusschule, Obersalzberg/Berchtesgaden
1969 - 1971	Besuch des Landschulheims Schloß Ising am Chiemsee; Abschluß: Abitur
1971/72	Studienaufenthalt in Besançon, Frankreich
WS 1972 - SS 1975	Studium der Germanistik und Romanistik in Freiburg/Breisgau; Abschluß: Zwischenprüfung
seit WS 1975	Studium der Medizin an den Universitäten Freiburg und Düsseldorf
August 1977	Ärztliche Vorprüfung
August 1978	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 1980	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Oktober 1981	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation als Arzt

Christian Dreves

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez. Prof. Dr. Hilscher

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Rosenbauer